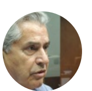
Cambios inmunológicos en la población yanomami infectada por Onchocerca volvulus

Research · September 2015

DOI: 10.13140/RG.2.1.4171.0563

1 author:



Luis Yarzábal
Instituto Latinoamericano …

Cambios inmunológicos en la población yanomami infectada por *Onchocerca volvulus*

LUIS YARZABAL

Centro Amazónico para Investigación y Control de Enfermedades Tropicales «Simón Bolívar» (CAICET), Apartado 59, Puerto Ayacucho 7101, Territorio Federal Amazonas, Venezuela.

Resumen

Varios parámetros inmunológicos fueron examinados en el foco hiperendémico de oncocercosis que afecta a la población indígena yanomami en el Sur de Venezuela, hallándose cambios semejantes a los observados en la forma generalizada de la oncocercosis africana. Estos cambios incluyen: baja frecuencia (menos de 25%) de reacciones cutáneas retardadas frente a antígeno de *Onchocerca volvulus*; ausencia de respuesta blastogénica de los linfocitos sanguíneos de personas infectadas frente al mismo antígeno; modificación por factores séricos de la respuesta blastogénica de los linfocitos a mitógenos y en cultivo mixto de linfocitos; niveles reducidos de actividad del sistema del complemento y aumentados de IgG, IgA, IgM y complejos inmunológicos; niveles elevados de IgG anti *O. volvulus* y presencia de antígeno de *O. volvulus* circulante. Además se ha encontrado que el comportamiento locomotor de los granulocitos es modificado por suero aislado de personas infectadas y por antígeno de *O. volvulus*. Dichos cambios en el estado inmunológico podrían tener significativa influencia en la evolución clínica de la enfermedad.

Introducción

La oncocercosis descubierta en 1975 (Rassi *et al.*, 1978) entre miembros del subgrupo étnico yanomami (Migliazza, 1972) que habita las extensas áreas de la cuenca del Alto Orinoco en el Territorio Federal Amazonas, presenta importantes diferencias en relación con la endemia detectada en 1949 (Potenza *et al.*, 1949), en la cordillera de la costa marítima de Venezuela. El foco orinoquense se distribuye por un territorio cuya altitud varía entre los 180 y los 1.050 metros sobre el nivel del mar, cubierto en más del 80 por ciento de su superficie por bosques muy húmedos tropical y premontano (Ewel & Madriz, 1968; Ramírez-Pérez *et al.*, 1982), con precipitaciones anuales que oscilan entre 2.000 y 5.000 mm. Los vectores de la enfermedad son *Simulium pintoi* por encima de los 200 metros y *S. cuasisanguineum* por debajo de esa altitud (Ramírez-Pérez *et al.*, 1982; Takaoka *et al.*, 1984). La infección alcanza niveles de hiperendemia, siendo posible demostrarla parasitológicamente (microfilarias en biopsias de piel) en más del 75 por ciento de las personas examinadas, presentando una densidad microfilariana media de 47 mf por mg de piel, una prevalencia de lesiones oculares superior al 50% y una elevada frecuencia de microfilaremia y microfilaruria (Yarzábal *et al.*, 1983). Por su parte, los focos de la costa (uno oriental que comprende áreas de Anzoátegui, Monagas, Sucre; y otro occidental que comprende zonas de Aragua, Carabobo, Guárico y Miranda, con casos aislados en Cojedes, Falcón y Yaracuy), ocupan regiones situadas entre 200 y 1.300 metros de altitud, pero mucho más secas (500-2.200 mm anuales), cu-

biertas en su mayor parte con bosques premontanos: húmedo y seco (Ewel & Madriz, 1968). La transmisión en estos focos es mantenida por *S. metallicum* como vector principal, con la participación accesoria de *S. exiguum* (Lewis & Aldecoa, 1964; Ramírez-Pérez, 1977). La intensidad de la infección es mucho menor, habiéndose observado una tasa de infección global de 40 por mil con una carga parasitaria de 2 mf por biopsia, y baja prevalencia de lesiones oculares, antes de implantar las medidas de control (Rassi *et al.*, 1978). Desde el punto de vista inmunológico, el estudio de una muestra de la población humana de la costa ha revelado que la infección por *O. volvulus* no provoca alteraciones significativas en la respuesta humoral ni en la mediada por células, durante el tratamiento (Merino & Brand, 1977). Contrariamente, la exploración de esa respuesta por nuestro grupo en los yanomami infectados por la misma especie parasitaria, ha puesto de manifiesto importantes modificaciones del equilibrio inmunológico, las cuales serán examinadas en esta comunicación.

La respuesta inmunológica en la oncocercosis

La mayoría de los pobladores de áreas endémicas para la oncocercosis no presenta manifestaciones clínicas de la infección, aunque el examen parasitológico revele microfilarias de *O. volvulus* en su piel (Anderson *et al.*, 1974).

Entre aquéllos en quienes el parasitismo se hace clínicamente aparente, se han reconocido dos formas principales: (a) *la localizada*, que se limita a unas de las extremidades y se caracteriza por prurito local, oscurecimiento y engrosamiento de la piel (Anderson *et al.*, 1973); y (b) *la generalizada*, cuyos signos y síntomas sobresalientes son el prurito diseminado, diversos tipos de dermatitis, nódulos subcutáneos, linfoedema, adenopatías, lesiones oculares y lesiones de otros órganos (Bartlett *et al.*, 1978; Connor, 1974). En las formas localizadas, el estudio parasitológico de la piel es negativo o revela escasas microfilarias, en tanto que la histología muestra acantosis, hiperqueratosis, extensos infiltrados inflamatorios con numerosas células plasmáticas, y un número reducido de histiocitos (Ngu, 1978).

En la forma generalizada hay abundantes microfilarias en la piel, mientras que en el cuadro histológico se destaca la ausencia de toda reacción inflamatoria alrededor de las microfilarias (Henson *et al.*, 1979).

Recientemente se ha sugerido que estas diferencias pueden ser consecuencia de una respuesta inmunológica heterogénea de parte del hospedero (Henson *et al.*, 1979; Ngu & Blackett, 1976), habiéndose confirmado la asociación de patrones distintos de respuesta inmunológica con cada uno de los tipos clínico-patológicos.

Así se ha observado que la forma localizada se acompaña de: (a) hipersensibilidad cutánea retardada; (b) intensa reactividad linfocitaria *in vitro* frente a mitógenos y antígenos; y (c) elevadas concentraciones de anticuerpos específicos circulantes (Omar *et al.*, 1979).

En la forma generalizada, en cambio, se ha demostrado: (a) depresión de la hipersensibilidad cutánea retardada; (b) reducción de la reactividad linfocitaria *in vitro*; y (c) elevadas concentraciones de anticuerpos parasitarios circulantes (Weiss *et al.*, 1982).

Observaciones en la población yanomami

Respuesta inmunológica mediada por linfocitos T

En el estudio epidemiológico inicial, orientado a determinar el nivel de la endemia

oncocercósica en la Sierra Parima, nuestro grupo observó que la frecuencia de reacciones cutáneas tardías (lectura de las 48 horas) frente a un extracto soluble de *O. volvulus* era inferior al 25% (Yarzábal *et al.*, 1983a).

Este hallazgo, en una población con una tasa de infección superior a 750 x mil, indujo a pensar en la existencia de una depresión de la respuesta mediada por células T. Sobre esa base hemos comenzado el estudio de la reactividad linfocitaria *in vitro* frente a mitógenos y antígenos de *O. volvulus*. Los resultados iniciales muestran: (a) respuesta normal de los linfocitos de los pacientes frente a la fitohemaglutinina y (b) ausencia de reacción mitogénica ante el extracto antigénico específico (datos no publicados). Esto está señalando una inmunodepresión que podría ser consecuencia de la presencia de sustancias inhibidoras en la superficie de las células, de la actividad de células supresoras, o de ambos mecanismos asociados.

Ante estas observaciones se ha iniciado, en cooperación con el Centro Nacional de Referencia en Inmunología Clínica (CNRIC), el estudio del comportamiento *in vitro* de linfocitos provenientes de yanomami infectados por *O. volvulus*, al ser estimulados con mitógenos y con aloantígenos después de permanecer en cultivo durante 18 horas (Pérez-Rojas *et al.*, 1983).

En la mayoría de los casos hasta ahora estudiados, las células mononucleares de los individuos infectados mostraron una respuesta proliferativa intacta frente a los mitógenos policlonales y a los aloantígenos, aunque el cultivo mixto de linfocitos reveló hiporespuestas en algunos pacientes.

Por otra parte, se hizo evidente la presencia de factores séricos que ejercieron dos tipos de influencia sobre la reactividad: (a) un efecto bimodal (inhibitorio o estimulante) en la prueba de transformación linfoblástica ante mitógenos; y (b) un efecto inhibitorio sobre el cultivo linfocitario mixto, tanto con células autólogas como alogénicas (de controles o de pacientes).

En los medios de precultivo de las células de los pacientes, se detectaron complejos inmunológicos, cosa que no ocurrió en los de los controles, por lo que nos estamos planteando que esos complejos macromoleculares pueden ser uno de los factores responsables de la alteración de la reactividad celular.

Citotoxidad dependiente de anticuerpos mediada por polimorfonucleares

La incorporación de procedimientos estandarizados para la crioconservación de estadios larvarios de helmintos ha permitido estudiar la capacidad de los granulocitos de los polimorfonucleares para adherirse a microfilarias de *O. volvulus* y provocar su muerte (Schiller *et al.*, 1979).

Un estudio previo ha revelado que tanto los neutróficos como los eosinófilos de individuos normales son capaces de ejercer ambas acciones, demostrando, además, que el suero fresco aumenta la capacidad letal de ambos tipos de células (especialmente la de los eosinófilos), sugiriendo de ese modo que el sistema complemento tiene un papel importante en la lisis de los parásitos (Greene *et al.*, 1981).

En nuestro laboratorio se ha confirmado que los leucocitos polimorfonucleares se adhieren rápidamente a las microfilarias de *O. volvulus* obtenidas en la piel de los pacientes, y que provocan elevada tasa de mortalidad de los parásitos al cabo de 18 horas de incubación. La adición de una fuente fresca de complemento incrementó la eficiencia de la citotoxidad cuando se utilizó suero inmune almacenado. También se demostró que las células mononucleares son tan eficientes como los granulocitos para adherirse a las microfilarias y provocar su muerte. Empleando el mismo sistema con las larvas infec-

tantes (estadio L3) de *O. volvulus*, obtenidas en el vector principal del Alto Orinoco (*S. pintoi*), hemos observado que los polimorfonucleares se adhieren a los parásitos en niveles imprevisibles, que no tienen relación ni con la fuente del suero ni con su presencia en la reacción. Por otra parte, los leucocitos no exhibieron capacidad letal frente a las larvas infectantes. Estas últimas observaciones sugieren que en los sueros de los individuos infectados por *O. volvulus* no hay anticuerpos para el estadio infectante del parásito (Allan *et al.*, 1983a).

Migración leucocitaria hacia las microfilarias de O. volvulus

Recientemente, se ha comunicado que las microfilarias de *O. volvulus* originarias tanto de la piel como de oncocercomas de pacientes, inducen la quimiotaxis de los leucocitos en presencia de suero inmune, y que la ausencia del cuarto componente del complemento inhibe esa reacción (King *et al.*, 1983). En el mismo trabajo se informa que las células de individuos sanos y los de pacientes exhiben igual actividad en su respuesta quimiotáctica a las microfilarias.

En nuestros laboratorios se ha confirmado la estimulación de la migración de los polimorfonucleares de pacientes, pero no la de leucocitos de controles, por microfilarias de *O. volvulus* (Allan *et al.*, 1983b). Además, la adición de antígeno soluble de filarias adultas al suero inmune, inhibió significativamente la locomoción de los polimorfonucleares de los controles no infectados, en una magnitud dependiente de la dosis. El antígeno solo no ejerció ningún efecto sobre la locomoción.

Estos hallazgos sugieren la existencia de interacciones entre factores séricos y la superficie de los leucocitos. Entre tales factores podrían encontrarse anticuerpos citofílicos anti-*O. volvulus*, que, al reaccionar con pequeñas cantidades de antígeno circulante, podrían producir una reacción quimiotáctica antígeno-específica. La inhibición de la locomoción leucocitaria por las mezclas suero inmune-antígeno de *O. volvulus* está en concordancia con el conocido efecto supresor de los inmunocomplejos sobre la función leucocitaria.

Las consecuencias de estos fenómenos *in vivo* deben ser el resultado de un balance entre la estimulación de los leucocitos por productos parasitarios y su inhibición por formación excesiva de complejos inmunológicos.

Alteraciones del sistema complemento

La actividad del sistema complemento y las concentraciones de algunos de sus componentes en los sueros de yanomami infectados por *O. volvulus* han sido estudiadas por nuestro grupo en colaboración con el equipo del CNRIC (Yarzábal *et al.*, 1983b). La funcionalidad del sistema se evaluó midiendo la actividad de las vías clásicas y alterna mediante procedimientos efectuados en fases fluída y sólida; mientras que para determinar los niveles séricos de C4, C3, B, H y C1INH se recurrió a técnicas de inmunodifusión radial con sueros monoespecíficos.

De acuerdo con las pruebas funcionales, la actividad del complemento estaba reducida significativamente en el grupo de pacientes con relación a los controles, demostrándose activación de la vía clásica en 97% de los casos y de la alterna en 55% de los pacientes. Los niveles séricos de C4 y C3 aparecieron disminuidos en la mayoría de los enfermos, apreciándose, además, en 32% de ellos, concentraciones séricas de C1INH.

El consumo de complemento por la vía clásica puede ser relacionado con la presencia simultánea en los sueros, de antígenos parasitarios y elevados títulos de anticuerpos IgG

anti-*O. volvulus*, con la consecuente formación de complejos inmunológicos dotados de actividad fijadora de C1, o con la fijación de inmunoglobulinas y/o C3 a la superficie de los parásitos, como se ha observado en *Echinococcus granulosus, Schistosoma mansoni* y *Taenia taeniaeformis* (Santoro *et al.*, 1979).

La activación de la vía alterna puede ser consecuencia de la presencia de los sueros de mucopolisacáridos ácidos sulfatados, similares a los producidos por otros helmintos como *E. granulosus* (Herd, 1976), *S. mansoni* (Silva & Kazatchkine, 1980) y *T. taeniaeformis* (Hustead & Williams, 1977; Hammerberg & Williams, 1978 a y b).

Estudios histoquímicos y ultraestructurales han revelado que varios tipos de microfilarias poseen en su superficie mucopolisacáridos sulfatados o estructuras polianiónicas similares (Simpson & Lawrence, 1972; Cherian *et al.*, 1980), y recientemente se ha demostrado que microfilarias intactas de *Dirofilaria immitis* tienen la capacidad de reducir los niveles de complemento en sueros normales (Staniunas & Hammerberg, 1982). En este último trabajo se observó fijación de properdina humana a las microfilarias de *D. immitis* durante la incubación con suero humano normal.

Si como ocurre con *T. taeniaeformis*, las microfilarias de *O. volvulus* poseen y liberan hacia el huésped polisacáridos sulfatados del tipo del glicosaminogliacano, se podría encontrar otra explicación para la depresión de la blastogénesis ante mitógenos o en los cultivos mixtos de linfocitos y para la inhibición de la quimiotaxis de leucocitos en presencia de suero de pacientes, puesto que esas propiedades han sido señaladas en un compuesto análogo como el sulfato de heparina (Staniunas & Hammerberg, 1982).

Cualquiera que sea el mecanismo, la activación del complemento debe contribuir al establecimiento de varias de las lesiones descritas en la oncocercosis y debe tener especial participación en las reacciones de tipo anafiláctico provocadas por la dietilcarbamazina, droga que induce rápidos cambios en la superficie de las microfilarias de *O. volvulus* incluyendo, probablemente, liberación de mucopolisacáridos ácidos (Gibson *et al.*, 1976).

Concentraciones séricas de inmunoglobulinas

La cuantificación de los niveles séricos de inmunoglobulinas en los yanomami infectados por *O. volvulus* se efectuó mediante técnicas de inmunodifusión radial (IgG, IgM e IgA) y de radio inmunoensayo (IgE) (Yarzábal *et al.*, 1983b). Los resultados mostraron aumento significativo en los niveles de IgG, IgA e IgE. El incremento en IgG se debería, principalmente, a la presencia de anticuerpos de esa clase dirigidos contra antígenos de *O. volvulus*, cuya existencia se objetivará más adelante al presentar nuestros hallazgos con la técnica de ensayo inmunoenzimático (ELISA). La IgE tendría como causas principales la propia infección de *O. volvulus* y la presencia de múltiples helmintiasis intestinales, fehacientemente comprobadas en este grupo humano (Yarzábal *et al.*, 1983c).

El aumento de IgA, en cambio, constituye un hallazgo inesperado, que viene a sumarse a una observación similar efectuada hace poco tiempo en la infección causada por *Wuchereria bancrofti* (Ottesen *et al.*, 1982) y que podría deberse al tratamiento de las helmintiasis intestinales con mebendazol.

Anticuerpos específicos anti-O. volvulus

La búsqueda de estos anticuerpos en los yanomami se ha efectuado mediante (a) la prueba intradérmica de lectura inmediata y (b) la técnica de ELISA con conjugado polivalente y con conjugado anti-IgE.

La prueba cutánea, realizada con un extracto soluble crudo obtenido de filarias adultas, resultó positiva el 76% de los pobladores de la Sierra Parima (Yarzábal *et al.*, 1983a). La frecuencia de las pruebas positivas mostró correlación con la edad, pero alcanzó una tasa de 66% en el grupo de 0-9 años, en el cual la prevalencia de microfilarias en piel no llegó a 45%. Se observaron resultados positivos falsos en 11% de personas que habitan fuera del área endémica y padecen helmintiasis intestinales.

La técnica de micro ELISA con conjugado polivalente (anti IgG, IgM e IgA) se evaluó estudiando sueros de: 101 yanomami de Sierra Parima, 30 indígenas de otras etnias infectados por *Mansonella ozzardi*, 10 pacientes con leishmaniasis cutánea y 85 personas sanas residentes fuera del área endémica (controles negativos). Trabajando con sueros diluidos a 1:400 y *estableciendo como positivo todo valor de densidad óptica (DO) superior al promedio de los controles negativos + 2 desvíos típicos*, la prueba originó los siguientes porcentajes de positividad: (a) oncocercosis = 100; (b) mansonelosis = 72 y (c) leishmaniasis = 30. Aumentando el valor mínimo positivo, se logra una especificidad de 100 por ciento, pero entonces la sensibilidad cae al 21%.

Por esta razón, se procedió a determinar el título de los sueros, *considerando como tal la mayor dilución cuyos valores de DO resultaron ser superiores al valor promedio de los controles diluidos 1:400 + 2 desvíos típicos*. De este modo, se logró establecer que los títulos a 1:3.200 son específicos de oncocercosis manteniendo la sensibilidad en 80%.

Los títulos de anticuerpos anti-*O. volvulus* correlacionaron positivamente con la edad, pero no con la carga parasitaria de la piel. En el grupo 0-9 años la prueba originó una tasa de positividad superior a 70 por ciento, lo que la convierte en un instrumento de gran utilidad para la búsqueda de infecciones prepatentes y, en consecuencia, para la evaluación de programas de control.

En otro trabajo, realizado en colaboración con los grupos de los Departamentos de Enfermedades Parasitarias de las Universidades de Kumamoto y Nagasaki (Japón) y con el Departamento de Oncocercosis del Ministerio de Sanidad de Guatemala, hemos empleado la microELISA para medir anticuerpos IgG en sangre obtenida por la técnica de papel de filtro utilizando antígenos de *O. volvulus* y de *O. gutturosa*, comparando los resultados con la misma técnica aplicada a muestras de suero y con el procedimiento de hemaglutinación indirecta (Korenaga *et al.*, 1984).

Los resultados revelaron: (a) elevada correlación (r = 0.984, n = 51) entre las dos técnicas de ELISA; (b) alta correlación entre los valores generados por los dos antígenos (r = 0.978); (c) estrecha relación entre los valores promedios de ELISA para una población, y su tasa de infección expresada en porcentaje de biopsias cutáneas positivas.

El nivel de los anticuerpos IgG mostró tendencia a aumentar con la edad, sugiriendo que el crecimiento puede ser debido a la exposición sostenida a la infección. Sin embargo, aparecieron diferencias en la distribución de los valores de ELISA en los grupos etarios más jóvenes, relacionadas con los niveles de endemia. Muchos casos positivos en la ELISA resultaron negativos en el estudio parasitológico de piel. En este sentido, se ha calculado que 55% de los pacientes con cargas parasitarias entre 0.1 y 4.9 mf/10 mm2 de piel, y 33% de aquéllos con densidades microfilarianas de 5.0 a 9.9 pueden resultar negativos al examen microscópico (Yoshimura *et al.*, 1982). Por otra parte, se ha observado considerable conversión a la positividad en personas reactivas en la hemaglutinación indirecta, dentro de los 6-7 meses que siguen a la prueba (Ikeda *et al.*, 1978). En consecuencia, creemos que la ELISA para anticuerpos IgG también revela casos de infección prepatente donde la sensibilidad de la biopsia cutánea es inferior.

Presencia de antígenos parasitarios circulantes

Para investigar la eventual existencia de antígenos de *O. volvulus* en el suero de los yanomami de la Sierra de Parima, se prepararon, en colaboración con el grupo del Centro de Inmunología y Biología Parasitaria de Lille (Francia) 8 anticuerpos monoclonales contra otros tantos antígenos de filarias adultas del demo local de *O. volvulus* (Des Moutis *et al.*, 1983). Posteriormente se seleccionó 1 de esos anticuerpos, perteneciente a la clase IgM, se le purificó y se marcó con I^{125}, determinándose su curva de solubilidad en polietilenglicol.

La presencia de antígenos de *O. volvulus* se investigó mediante un procedimiento de radioinmunoprecipitación en polietilenglicol (RIPEGA), en sueros de: (a) 164 yanomami; (b) 79 pacientes oncocercosos de la República de Malí (Africa); (c) 12 individuos infectados por *Fasciola hepática*; (d) 11 personas infectadas por *S. mansoni*; (e) 10 parasitados por *Brugia malayi;* (f) 10 infectados por *Wuchereria bancrofti;* (g) parasitados por *Loa loa*; (h) 15 bovinos infectados por *Onchocerca*, e (i) 42 controles sanos (23 europeos y 19 africanos).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de anticuerpo monoclonal anti-*O. volvulus* marcado con I^{125} precipitado por los sueros yanomami (X = 8.60) en comparación con los controles africanos (X = 5.35) o europeos (X = 4.72). Considerando como límite superior de los valores normales el promedio de los valores del grupo de control europeo + 2 desvíos típicos, se reveló la presencia del antígeno de *O. volvulus* en 76% de los yanomami y en 80% de los pacientes africanos.

Entre los yanomami no se observó correlación de los niveles de antigenemia con la carga parasitaria de la piel. Sin embargo, se apreció que el porcentaje de individuos con antígeno circulante es elevado en los grupos etarios más jóvenes (0-9 y 10-19 años); observándose, además, 22 casos con antigenemia en los cuales no se detectaron microfilarias en piel. El RIPEGA reveló antígeno circulante en 91% de los niños menores de 10 años, mientras que la microfilarodermia sólo se encontró en 52% de esos casos.

El análisis de la especificidad de la prueba demostró la existencia de reacciones cruzadas en el 30% de los sueros de pacientes con *B. malayi* y en el 10% de los parasitados por *S. mansoni* o *W. bancrofti.* Esto configura una evidente mejoría de la especificidad en relación con estudios anteriores que buscaban antígenos circulantes de *O. volvulus* mediante anticuerpos policlonales (Ouaissi *et al.*, 1981).

La caracterización preliminar del antígeno detectado en los sueros oncocercosos revela que se trata de un polisacárido de aproximadamente 50.000 daltones, el cual estaría asociado a péptidos de bajo peso molecular. El uso de una técnica de inmunofluorescencia sugirió que el anticuerpo se localiza en la cutícula de las microfilarias.

Prevalencia de complejos inmunológicos circulantes

Los niveles de complejos macromoleculares en el suero de la población en estudio fueron determinados mediante tres técnicas: ensayo de unión al C1q en fase sólida, radioinmunoensayo con células Raji, e inhibición de rosetas Raji (Yarzábal *et al.*, 1983b). Las pruebas de radioinmunoensayo con células Raji y de unión al C1q revelaron niveles anormalmente altos de complejos macromoleculares en 50 y 32% de los enfermos, respectivamente. Se cree que los complejos juegan un papel en la reactividad de los linfocitos, porque se les encontró en los medios de precultivo durante los experimentos de estimulación linfocitaria con mitógenos y aloantígenos.

Antigenemia y depresión de la inmunidad celular

El hallazgo de compuestos parasitarios del tipo de los polisacáridos en el suero de un alto porcentaje de los pobladores del área endémica de Sierra Parima, y el bloqueo que sustancias similares ejercen sobre la transformación linfocitaria *in vitro*, nos indujeron a explorar una eventual relación entre la antigenemia y la depresión de la hipersensibilidad cutánea observada en la misma población. Para ello se determinaron: (a) el número de microfilarias por mg de piel; (b) la reactividad cutánea ante antígenos de *O. volvulus*; (c) los niveles de antigenemia; y (d) las concentraciones de anticuerpos séricos; en 29 habitantes de la Sierra Parima y en 17 personas procedentes de áreas rurales libres de la enfermedad (Arango *et al.*, 1983).

El antígeno empleado fue un extracto de filarias adultas de *O. volvulus* obtenidas mediante digestión de oncocercomas con colagenasa. La antigenemia se determinó por RI-PEGA con suero polivalente de conejo anti-*O. volvulus*. Los anticuerpos se cuantificaron mediante la microtécnica de ELISA. El 85% de la población estudiada presentó microfilarias en piel. La densidad de parasitaria varió entre 4 y 1.055 mf/mg (X = 36 mf/mg). Se dispuso de resultados de las pruebas cutáneas en 18 de los casos; resultando positivas en la prueba tardía 6 de ellos (33%).

Los valores de precipitación de los anticuerpos marcados con $I^{125} \geq 11.75$ fueron considerados como reveladores de la presencia de antígenos circulantes de *O. volvulus*. En el grupo del área endémica hubo 63% de positivos; no encontrándose ningún individuo con antigenemia en el grupo de control.

La presencia de antígenos circulantes correlacionó positivamente con la depresión de la reactividad cutánea. También se observó correlación estrecha entre antigenemia y microfilarodermia. En cambio, no hubo relación entre antigenemia y anticuerpos séricos.

Summary

Various inmunological parameters have been examined in the hyperendemic focus of onchocerciasis affecting the Yanomami population of southern Venezuela. It has been found that the immune status of this group is characterized by several changes similar to those seen in the generalized form of African onchocerciasis. These include: a low frecuency (less than 25%) of cutaneous delayed hypersensitivity reactions to antigens of *Onchocerca volvulus*; blastogenic unresponsiveness to *O. volvulus* antigen of blood lymphocytes from infected persons; modification by serum factors of the blastogenic response of lymphocytes to mitogens and in mixed lymphocyte cultures; reduced levels of serum complement activity; raised total serum levels of IgG, IgA, IgE and immune complexes and high levels of anti-*O. volvulus* IgG; and the presence of *O. volvulus* antigen in the serum. In addition, the locomotor behaviour of granulocytes has been found to be influenced by serum from infected persons and *O. volvulus* antigens. These changes of immune status may have significant consequences for the clinical evolution of the disease.

Agradecimientos

Las investigaciones de nuestro grupo comentadas en este artículo han sido financiadas por el CONICIT de Venezuela (Subvención S1-1128) y el Ministerio de Investigación y Tecnología de Francia (Subvención 81-L-0013).

Referencias

Allan, R., Aldana, E., Peceño, C. & L. Yarzába (1983a). The differential killing of sking microfilariae and infective larvae of *Onchocerca volvulus* by leucocytes. Seminario sobre *La oncocercosis americana*. CAICET - CONICIT, Puerto Ayacucho, TFA, 15-17 octubre.

Allan R., Aldana, E. & L. Yarzábal (1983b). Effects on leucocyte locomotion of *Onchocerca volvulus* antigen and immune serum. Seminario sobre *La oncocercosis americana*. CAICET-CONICIT, Puerto Ayacucho, TFA, 15-17 octubre.

Anderson, J., Fuglsang, H., Hamilton, P. J. S. & T. E. C. Marshall (1974). Studies on onchocerciasis in The United Cameroon Republic. I. Comparison of population with and without *Onchocerca volvulus*. *Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, **68:** 190-208.

Anderson, J., Fuglsang, H. & A. Zubaidy (1973). Onchocerciasis in Yemen with special reference to sowda. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **67:** 30-31.

Arango, M., Lugo, E., Ouaissi, A., Des Moutis, I., Capron, A. & L. Yarzábal (1983). Asociación de antigenemia con depresión de la hipersensibilidad cutánea retardada en la oncocercosis. En: *Las filariasis humanas en el Territorio Federal Amazonas (Venezuela)*. Ed. PROICET AMAZONAS, Caracas, Publ. Cient. N° 2, 101-108.

Bartlett, A., Turck, J., Ngu, J., Mackenzie, C. D., Fuglsang, H. & J. Anderson (1978). Variation in delayed hypersensitivity in onchocerciasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **73:** 372-377.

Connor, D. N. (1974). Onchocerciasis: symptomatology, pathology, diagnosis. Ed. by A. Buck. WHO, Geneve, 10-14.

Des Moutis, I., Ouaissi, A., Grzych, J. M., Yarzábal, L., Haque, A. & A. Capron (1983). *Onchocerca volvulus*: detection of circulating antigen by monoclonal antibodies in human onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **32:** 533-542.

Ewel, J. J. & A. Madriz (1968). Zonas de la vida de Venezuela: memoria explicativa sobre el mapa ecológico. Ed. Sucre, Caracas, 265 págs.

Gibson, D. W., Connor, D. H., Brown, H. L., Anderson, J., Duke, B. O. L. & A. A. Buck (1976). Onchocercal dermatitis: ultrastructural studies of microfilariae and host tissues before and after treatment with diethylcarbamazine (Hetrazan). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **25:** 74-87.

Greene, B. M., Taylor, H. R. & M. Aikawa (1981). Cellular killing of microfilariae of *Onchocerca volvulus*: eosinophil and neutrophil mediated immune serum dependent destruction. *J. Immunol.*, **127:** 1.611-1.618.

Henson, P. M.; Mackenzie, C. D. & W. G. Spector (1979). Inflamatory reactions in onchocerciasis: a report of current knowledge and recomendations for further studies. *Bull. WHO*, **57:** 667-682.

Ikeda, T., Tada, I. & Y. Aoki (1978). The indirect hemagglutination test for onchocerciasis performed with blood collected on filter paper. *J. parasit.*, **64:** 786-789.

King, C. H., Spagnuolo, P. J. & B. M. Greene (1983). Chemotaxis of human granulocytes toward microfilariae of *Onchocerca volvulus*. *Parasit. Immunol.*, **5:** 2.217-2.224.

Korenaga, M., Tada, I., Mimori, M., Sakamoto A., Lujan, G., Zea, J., Castro, C. & L. Yarzábal (1983). Enzyme-kinked immunosorbent assay (ELISA) in the detection of IgG antibodies in onchocerciasis using blood collected on filter paper. *Jap. J. Parasit.*, **32:** 347-355.

Lewis, D. J. & R. Ibáñez de Aldecoa (1964). Los simúlidos y su relación con la oncocercosis humana en Venezuela septentrional. *Bol. Of. Sanit. Panam.*, **56:** 37-54.

Merino, F. Brand, A. (1977). Immunological study in onchocerciasis patients. *Tropenmed. Parasit.*, **28:** 229-234.

Miggliazza, E. C. (1972). Yanomama Grammar and Intelligibility. Ph. D. Thesis. Universidad de Indiana, EUA.
Ngu, J. L. & K. Blackett (1976). Immunological studies in onchocerciasis in Cameroon. *Trop. Geogr. Med.*, **28:** 111-120.
Ngu, J. L. (1978). Immunological studies on onchocerciasis: varying skin hypersensitivity and leucocyte migration inhibition in a clinical spectrum of the disease. *Act. Trop.*, **35:** 269-279.
Omar, M. S., Franz, M. & D. W. Buttner (1979). Some observations on onchocerciasis including sowda in the Yemen Arab Republic. Tropenmed. Parasit., **30:** 113-119.
Ottesen, E. A., Weller, P. F., Lunde, M. N. & R. Hussain (1982). Endemic filariasis on a pacific island. II. Immunologic aspects: immunoglobulin, complement an specific antifilarial IgG, IgM and IgE antibodies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **31:** 953-961.
Ouaissi, A., Kouemeini, L. E. Haque, A., Ridel, P. R., Saint Andre, P. & A. Capron (1981). Detection of circulating antigens in onchocerciasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **30:** 1.211- 1.218.
Pérez-Rojas, G. E., Valderrama, M., Anderson, C., Machado, I., Bianco, N. & L. Yarzábal (1983). Inmunidad mediada por células en la oncocercosis: modificaciones por factores séricos (comunicación preliminar). En: *Las filariasis humanas en el Territorio Federal Amazonas, Venezuela*. Ed. PROICET AMAZONAS, Caracas, Publ. Cient. N° 2, 93-99.
Potenza, L., Febres Cordero, R. & P. Anduze (1949). Nuevo foco endémico de oncocercosis humana en el mundo. (Venezuela). *Bol. Med. Caracas,* **1:** 263-285.
Ramírez-Pérez, J. (1977). Estudio sobre la morfología de *Simulium pintoi*, vector de la oncocercosis humana en Venezuela. PAHO Scient. Publ. N° 338, 140 págs.
Ramírez-Pérez, J., Yarzábal, L. & B. Peterson (1982). *La Simuliofauna del Territorio Federal Amazonas (Venezuela)*. Ed. PROICET AMAZONAS, Publ. Cient. N° 1, Caracas, 194 págs.
Rassi, E., Monzon, H., Castillo, M., Hernández, I., Ramírez-Pérez, J. & J. Convit (1978). Descubrimiento de un nuevo foco de oncocercosis en Venezuela. *Bol. Of. Sanit. Panam.*, **84:** 391-415.
Schiller, E., Turner, V. M., Figueroa, H. & R. D'Antonio (1979). The preservation and *in vitro* cultivation of larval *Onchocerca volvulus. Am. Trop. Med. Hyg.*, **28:** 977-1.000.
Takaoka, H., Suzuki, H., Noda, S., Basañez, M. G. & L. Yarzábal (1984). Development of *Onchocerca volvulus* larvae in *Simulium pintoi* in the Amazonas region of Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **33:** 414-419.
Weiss, N., Hussain, R. & E. A. Ottesen (1982). IgE antibodies are more species specific than IgG antibodies in human onchocerciasis and lymphatic filariasis. *Immunology,* **45:** 129-137.
Yarzábal, L., Arango, M., Botto, C., Jaimes, J. L., Sánchez Beaujon, R. & L. M. Raga (1983a). Nuevas observaciones sobre la endemia oncocercósica de la Sierra Parima, Territorio Federal Amazonas, Venezuela. En: *Las filariasis humanas en el Territorio Federal Amazonas, Venezuela*. Ed. PROICET AMAZONAS, Publ. Cient. N° 2, 3-19.
Yarzábal, L., Botto, C., Petralanda, I. & L. Aristimuño (1983c). Parasitosis intestinales en la población yanomami de la Sierra Parima. *Las filariasis humanas en el Territorio Federal Amazonas (Venezuela)*. Ed. PROICET AMAZONAS, Caracas, Publ. Cient. N° 2, 141-148.
Yarzábal, L., Ramírez, R., Pérez, R., Contreras, C. F., Arango, M. & N. Bianco (1983b). Alteraciones de la inmunidad humoral en la oncocercosis. En: *Las filariasis humanas en el Territorio Federal Amazonas (Venezuela)*. Ed. PROICET AMAZONAS,

Caracas, Publ. Cient. N° 2, 85-92.
Yoshimura, T., Hashiguchi, Y., Kawabata, M., Flores O. F., Gudiel, O. O. & E. C. Mazariegos (1982). Prevalence and imidence of onchocerciasis as baseline data for evaluation of vector control in San Vicente Pacaya, Guatemala. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **76:** 48-53.